

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Koiran krooninen hepatiitti, kirjallisuuskatsaus

Blomqvist, Anna-Clara

2017

---

Blomqvist , A-C , Speeti , M & Wiberg , M 2017 , ' Koiran krooninen hepatiitti, kirjallisuuskatsaus ' , Suomen eläinlääkärilehti , Vuosikerta. 123 , Nro 5 , Sivut 263-270 . < <http://elektra.helsinki.fi/se/s/elainlaakari/123/5/koirankr.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/330097>

---

unspecified  
publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

# Koiran krooninen hepatiitti, kirjallisuuskatsaus

## Chronic hepatitis in the dog, a review

### ► YHTEENVETO

Krooninen hepatiitti on yleisin maksan parenkyy-miin kohdistuva sairaus koirilla. Kroonista hepa-tiittia esiintyy kaikilla koiraroduilla, mutta tietyillä roduilla kuten bedlingtoninterriereillä, labrado-rinnoutajilla, dobermanneilla ja englanninsprin-gerspanieleilla sairautta esiintyy useammin kuin muilla roduilla. Krooninen tulehdusreaktio tu-hoaa vähitellen maksakudosta ja saattaa johtaa maksan vajaatoimintaoireisiin ja maksakirroosiin. Sairauden etiologia jää usein tuntemattomaksi. Maksaentsyymien pysyvä kohoaminen oireetto-malla tai oireellisella koiralla antaa aiheen epäillä kroonista hepatiittia erityisesti sairaudelle alttiil-la rodulla. Diagnoosi perustuu maksabiopsiaan ja sen tyypillisiin histologisiin löydöksiin. Sairau-den varhainen diagnosointi on välttämätöntä tehokkaalle hoidolle ja paremmalle ennusteelle. Hoidon tavoitteena on hidastaa sairauden etene-mistä, hillitä tulehdusreaktiota, ehkäistä maksan sidekudostumista ja maksakirroosia ja vähentää maksan vajaatoimintaoireita.

### ► SUMMARY

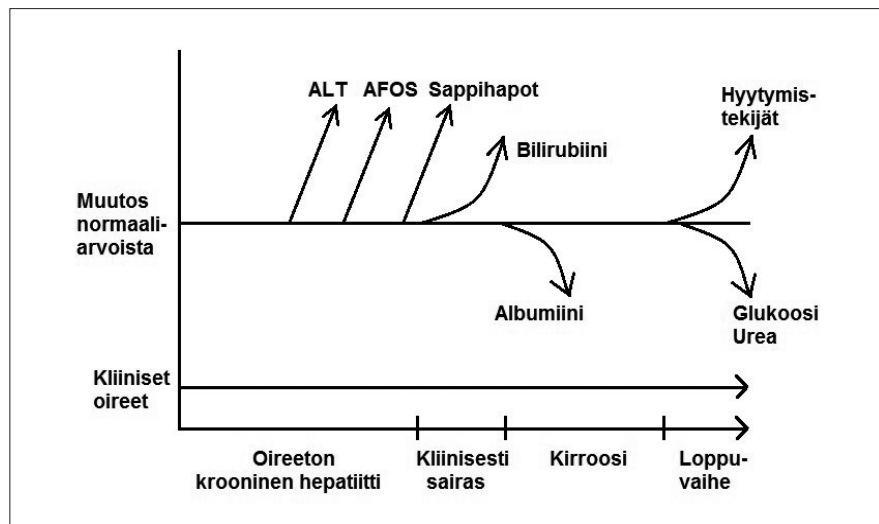
Canine chronic hepatitis is the most common di-sease of the liver parenchyma. Chronic hepatitis can be found in all breeds of dogs, but in some breeds such as the Bedlington terrier, Labrador retriever, Doberman pincher and English sprin-ger spaniel the disease is more common than in others. The chronic inflammation destroys liver tissue over time and may lead to signs of liver failure and cirrhosis. The etiology is unknown in most of the cases. A permanent increase of liver enzyme activity in a dog with clinical or subclini-cal disease gives cause for a suspicion of chro-nic hepatitis, especially in a typical breed. The diagnosis should be based on a liver biopsy and its typical histological findings. Early diagnosis is vital for efficient treatment and a better prog-nosis. The aim is to slow down the progression of the disease, taper down the inflammatory reaction, prevent fibrosis and liver cirrhosis and diminish the signs of liver failure.

## JOHDANTO

Maksasairaudet jaetaan parenkymaaliin sairauksiin, sappiteiden sairauksiin, verisuonten anomaliaihin ja kasvainsairauksiin.<sup>1</sup> Krooninen hepatiitti on yleisin maksan parenkymaaliin kohdistuva sairaus koiralla.<sup>2,3</sup> Kroonisen hepatiitin epäily perustuu toistuvasti koholla oleviin maksaentsyymeihin oireettomalla tai oireellisella koiralla.<sup>2,4,5</sup> Erotusdiagnoosina tulee sulkea pois muut maksasairaudet sekä maksaentsyymien aktiivisuutta stimuloivat tilat, niin sanotut reaktiiviset hepatopatiat.<sup>3,6,7</sup> Reaktiiviset hepatopatiat ovat yleisin syy lisääntyneisiin maksaentsyymiarvoihin koiralla.<sup>2,3</sup> Taustalla voivat olla monet sairaudet, kuten diabetes mellitus, hyperadrenokortisismi, hypotyreoosi, suolisto- tai haimatulehdus sekä sydämen vajaatoiminta.<sup>6,8</sup> Lääkeaineet, kuten kortikosteroidit, antikonvulsivit, sytostaatit ja tietyt antibiootit saattavat lisätä maksaentsyymien pitoisuuden jopa kaksin- tai nelinkertaisiksi.<sup>8,9</sup> Kroonisen hepatiitin diagnoosi tulee aina perustua maksan histologiseen tutkimukseen.<sup>5,10</sup> Tyypillisenä löydöksenä todetaan maksasoluja tuhoava tulehdusreaktio, joka saattaa johtaa maksan sidekudostumiseen ja kirroosiin.<sup>2,3,5</sup> Sairauden varhainen toteaminen ja maksabiopsiaan perustuva täsmähoito voivat oleellisesti hidastaa sairauden etenemistä ja parantaa ennustetta.<sup>4,5,10,11</sup>

## ETIOPATOGENEESI

Kroonisessa hepatiitissa voidaan tunnistaa pitkä, vuosiakin kestävä oireeton vaihe, jolloin ainoa löydös on maksaentsyymien pitoisuuden kasvu.<sup>5,10,12</sup> Histologiset muutokset näkyvät tyypillisinä jo oireettomassa vaiheessa.<sup>10,13</sup> Maksakudoksessa todetaan mononukleaarinen tulehdussolureaktio sekä maksasolujen apoptoosia ja nekroosia.<sup>1-3,5</sup> Tulehdusreaktion edetessä maksakudos saattaa korvautua sidekudoksella, maksan normaali rakenne häiriintyy ja lopulta sairaus voi johtaa maksakirroosiin.<sup>2,5,14</sup> Sidekudostumisen seurauksena maksan verenkierto häiriintyy ja porta-verenpaine nousee johtaen askitekseen ja oikovirtaussuonien avautumiseen.<sup>5,10,15</sup> Krooninen hepatiitti jaotellaan etiologian perusteella kuparikertymähepatiittiin, autoimmunihepatiittiin, infektiivisiin ja lääkeaineiden aiheuttamiin hepatiitteihin.<sup>11,12,14,16</sup> Valtaosa koiran kroonisista hepatiiteista jää kuitenkin etiologialtaan



KUVA 1 FIGURE

Laboratorioarvojen muuttuminen kroonisen hepatiitin edetessä. D.Twedtin mukaan (Verein Internationaler Fortbildungskurs "Kleintierkrankheiten", Flims. 2012. Chronic hepatitis).

The change to the laboratory values as the chronic hepatitis progress. Modified from D.Twedt (Verein Internationaler Fortbildungskurs "Kleintierkrankheiten", Flims. 2012. Chronic hepatitis).

## YDINKOHDAT

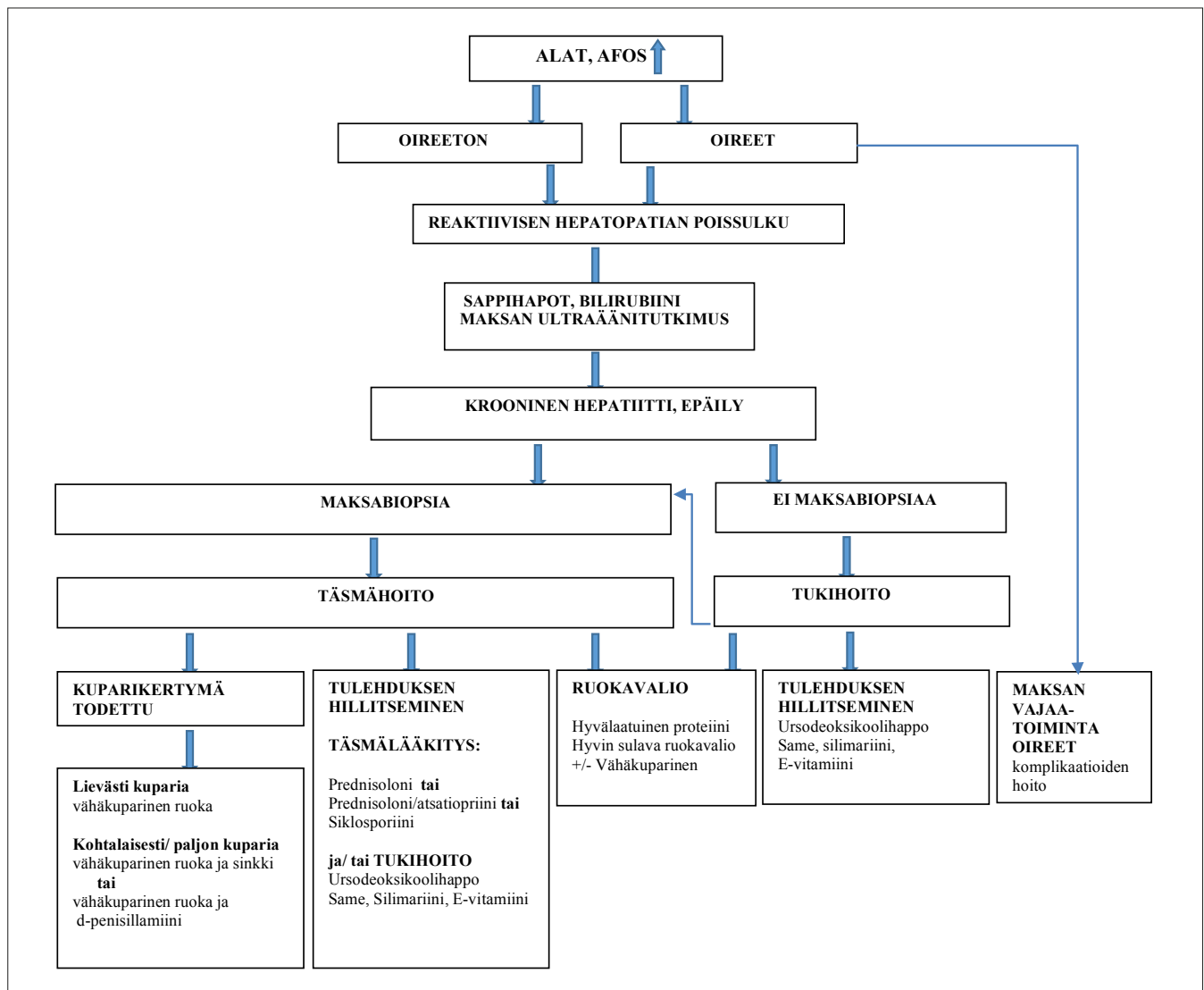
- Krooninen hepatiitti on yleisin parenkymaalinen maksasairaus koiralla.
- Kroonisessa hepatiitissa voidaan todeta oireeton ja oireellinen vaihe.
- Diagnoosin ja hoidon tulee perustua maksabiopsiassa todettuihin muutoksiin.
- Varhainen diagnoosi mahdollistaa tehokkaan hoidon ja parantaa ennustetta.
- Hoidon tavoitteena on hidastaa sairauden etenemistä, hillitä tulehdusprosessia ja maksan sidekudostumista ja vähentää vajaatoimintaoireita.

Artikkeli tuli toimitukseen 6.8.2016.

tuntemattomiksi, jolloin puhutaan idioopaattisesta kroonisesta hepatiitista.<sup>2,5</sup> Tulehdusmuutosten ohella kroonisessa hepatiitissa voidaan todeta maksan lisääntynyt kuparipitoisuus.<sup>17</sup> Kuparikertymä voi olla

primaari syy krooniseen hepatiittiin tai kuparia voi kertyä maksaan sekundaarisesti tulehdusreaktion, sappistaasin tai ravinnon liiallisen kuparipitoisuuden seurauksena.<sup>17-20</sup> Ravinnon kautta saatava kupari kulkeutuu suolistosta maksaan, jossa kupari sitoutuu maksasolujen proteiineihin. Maksasta kupari poistuu sapen mukana suolistoon.<sup>21</sup> Mikäli maksasolujen proteiinien kuparisitomiskapasiteetti ylittyy, soluihin alkaa kertyä vapaata kuparia.<sup>20,22</sup> Vapaa kupari aiheuttaa vapaiden happiradikaalien muodostumisen. Ne tuhoavat maksasoluja aiheuttaen tulehdusta.<sup>20,22</sup>

Primaari, perinnöllinen kuparikertymän aineenvaihduntahäiriö on toistaiseksi todettu vain bedlingtoninteriereillä.<sup>17,21,23</sup> Sairaus on rodulla autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä ja geenimutaatio (COMMD1) on tunnistettu.<sup>17,21,23</sup> Bedlingtoninteriereillä kuparia kertyy maksaan vähitellen, mikä johtaa lopulta hyvin korkeisiin kuparipitoisuuksiin.<sup>10,14,21</sup> Myös muilla roduilla, kuten labradorinoutajilla, skyenteriereillä, dobermanneilla, valkoisilla länsiylämaanterriereillä ja dalmatiankoirilla todetaan kroonisen hepatiitin yhteydessä usein kuparikertymää.<sup>15,23</sup> Näillä roduilla kuparikertymän etiopatogeneesi on edelleen epäselvä.<sup>14,15,21</sup> Kuparikertymässä saattaa olla myös yksi-



**KUVA 2 FIGURE**

Koiran kroonisen hepatiitin diagnoosi ja hoito.  
Diagnosis and treatment of canine chronic hepatitis.

lökohtaisia eroja, eikä kaikilla kyseisten rotujen hepatiittipotilailla löydy kuparia biopsiassa.<sup>17,21</sup> Labradorinnoutajilla kuparikertymäsairauden epäillään olevan perinnöllistä, mutta osasyiksi lisääntyneeseen kuparikertymään on esitetty teollisen ruuan lisääntynyttä kuparipitoisuutta.<sup>17,19,23</sup> Skyenterriereillä kroonisen hepatiitin syyksi epäillään sappiaineenvaihdunnan häiriötä, jossa sappistaasin seurauksena kuparin poistuminen maksasta sapen mukana vähenee.<sup>14,24</sup>

Dobermanneilla kroonisessa hepatiitissa on rodulle tyypillisiä erityispiirteitä, ja puhutaan dobermannihepatiitista.<sup>13</sup> Dobermannihepatiitin epäillään vahvasti olevan autoimmuunisairaus.<sup>25</sup> Tähän viittaa sairauden perinnöllisyys, yleisyys nar-

tuilla, immuunivälitteiselle tulehdukselle tyypilliset muutokset maksakudoksessa, maksasoluissa todettu epänormaali MHC II:n (major histocompatibility complex class II-antigeeni) esiintyminen sekä sairauden selvä assosiaatio yhteen MCH II -geenin alleeliin.<sup>25</sup> Dobermannihepatiitissa voidaan myös todeta kuparikertymää, mutta yleensä kertymä ei ole voimakasta.<sup>12,13,26</sup> Hillitsemällä maksan tulehdusreaktiota kortisonilääkityksellä on kuparimäärää saatu vähäisemmäksi, mikä osaltaan viittaa siihen, että kuparikertymä olisi sekundaarista tulehdusreaktiolle.<sup>12,13,26</sup> Tyypillistä dobermannihepatiitille on pitkä, vuosia kestävä oireeton vaihe, ja hyvin aggressiivinen oireellinen vaihe.<sup>13</sup>

Englanninspringerspanieleilla sekä

amerikancockerspanieleilla ja cockerspanieleilla on alttius krooniseen hepatiittiin, mutta siihen ei yleensä liity kuparikertymää.<sup>11,27,28</sup> Englanninspringerspanieleilla epäillään sairauden olevan perinnöllinen.<sup>28</sup> Koirat sairastuvat nuorempina, oireet ilmenevät rajuina, ikterus voi tulla hyvin äkillisesti ja keskimääräinen elinajan odote on lyhyt.<sup>11,27,28</sup> Cockerspanieleilla sairauden syyksi puolestaan on epäilty alfa-1 antitrypsiinin kertymistä maksaan.<sup>5,11,29</sup>

Infektiot ovat mahdollisia mutta harvinaisia koiran kroonisen hepatiitin aiheuttajia.<sup>11,16</sup> Kirjallisuudessa mainitaan koiran adenovirus-1 ja harvinaisena *Helicobacter*, *Leptospira*, *Leishmania* ja *Bartonella* hepatiitin aiheuttajina.<sup>11,14,16</sup> Lääkeaineista fenobarbitaalin, trimetopriimisulfan ja

## TAULUKKO 1 TABLE

Kroonisen hepatiitin oraalinen lääkehoito koiralla.

Oral treatment of chronic hepatitis in dogs.

Lääkeaine Medication	Annos Dosage
TÄSMÄHOITO SPECIFIC TREATMENT	
<b>Anti-inflammatorit Anti-inflammatories</b>	
Prednisoloni	1-2 mg/kg/ päivä, jatkossa annosta puolittaan 2 viikon välein annokseen 0.5 mg/kg jota käytetään joka toinen päivä vähintään 6-8 viikon ajan
Prednisolone	1-2 mg/kg/ day, then tapered 50% every second week, to a dose of 0.5 mg/kg given every other day for at least 6-8 weeks
Atsatiopriini	1-2 mg/kg/ päivä kortisonin kanssa*
Azathioprine	1-2 mg/kg/ day with cortisone*
Siklosporiini	5 mg/kg 1-2 kertaa vrk:ssa 4 viikkoa, sitten 5 mg/kg joka toinen päivä vähintään 3 kk ajan
Cyclosporine	5 mg/kg SID-BID for 4 weeks, then 5 mg/kg EOD for at least 3 months
<b>Kuparikertymä Copperstorage</b>	
D-penisillamiini	10-15 mg/kg kahdesti päivässä
D-penicillamine	10-15 mg/kg BID
Trientine	10-15 mg/kg kahdesti päivässä
Trientine	10-15 mg/kg BID
Sinkki (sinkkiglukonaatti)	5-10 mg/kg kahdesti päivässä tai 100 mg/ koira, 1-3 kk kuluttua annosta puolitetaan
Zinc (zinc gluconate)	5-10 mg/kg BID or 100 mg/ dog, after 1-3 months the dose is halved
Ruokinta	Maksasairauksien hoitoon tarkoitettu niukkakuparinen erikoisruoka, lisänä helposti sulavaa proteiinia
Nutrition	Low copper special diet developed for hepatic disease, with additional highly digestible protein
TUKIHOITO SUPPORTIVE THERAPY	
<b>Antioksidantit ja antifibroottiset Antioxidants and antifibrotics</b>	
Ursodeoksikoolihappo	10-15 mg/kg/ päivä
Ursodeoxycholic acid	10-15 mg/kg/ day
SAMe**	20 mg/kg/ päivä
SAMe**	20 mg/kg/ day
Silimarin**	20-250 mg/kg/ päivä
Silimarine**	20-250 mg/kg/ day
E-vitamiini**	10-15 IU /kg/ päivä
Vitamiin E**	10-15 IU /kg/ day
Ruokinta	Suolistosairauksiin tarkoitettu ruoka, jossa runsaasti hyvin sulavaa proteiinia
Nutrition	Gastrointestinal support food, with highly digestible proteins in sufficient amounts
<b>Vajaatoiminnan hoito Treatment of liver failure</b>	
Spironolaktoni	2-4 mg/kg kerran tai kahdesti päivässä
Spironolactone	2-4 mg/kg SID-BID
Furosemiidi	1-2 mg/kg kahdesti päivässä
Furosemide	1-2 mg/kg BID
<b>Mahasuojälääkitys Gastroprotectants</b>	
Famotidiini	0.5-1 mg/kg kerran tai kahdesti päivässä
Famotidine	0.5-1 mg/kg SID-BID
Omepratsoli	0.5-1 mg/kg kerran päivässä
Omeprazole	0.5-1 mg/kg SID
Sukralfaatti	0.5-1 g/ koira kerran tai kahdesti päivässä
Sucralfate	0.5-1 g/ dog BID-TID

SID= kerran päivässä, once daily, BID= kahdesti päivässä, twice daily TID= kolmesti päivässä, three times a day, EOD= joka toinen päivä, every other day

\*Aloitut joka päivä prednisolonin kanssa. Jatkossa prednisolonia joka toinen päivä ja atsatiopriinia joka toinen päivä

\*\*Initially give every day with prednisolone. In the long term give prednisolone every other day and azathioprine every other day

\*\*Saatavilla yhdistelmävalmisteina, joissa SAMe, silimarinia ja/tai E-vitamiinia

\*\*Available as combinational products containing both SAMe, silimarine and vitamine E

karprofeenin on todettu voivan aiheuttaa kroonista hepatiittia.<sup>9,10,14</sup>

## OIREET

Kroonisen hepatiitin oireeton vaihe jää usein huomaamatta tai todetaan rutiini-terveystarkastuksen yhteydessä löydetyn maksaentsyymien pitoisuuden perusteella.<sup>10,12</sup> Oireet ilmenevät 4–10 vuoden iässä, mutta sairautta on todettu 7 kuukautta – 16 vuotta vanhoilla koirilla.<sup>11</sup> Sairaus on yleisempää nartuilla.<sup>11</sup> Oireiden alkaessa maksamuutokset voivat olla jo hyvin pitkälle edenneet.<sup>5,12</sup> Elimistöön kohdistuva stressi (kuten anestesia, tiineys ja lääkitykset) saattaa laukaista oireellisen vaiheen.<sup>4</sup> Oireet ovat suhteessa maksasairauden vakavuuteen: oksentelua, ripulointia, apati-aa, anoreksiaa, lisääntynyt juominen ja virtsaaminen.<sup>2,5,8</sup> Sairauden edetessä voi ilmetä ikterusta, laihtumista, askitesta ja hepaattista enkefalopatiaa.<sup>2,5,8,15</sup>

## DIAGNOOSSI

Kroonisen hepatiitin diagnoosi perustuu muiden maksaentsyymien pitoisuutta lisäävien syiden poissulkemiseen, maksan toimintatesteihin sekä maksan ultraääni- ja koepalatutkimukseen.<sup>2,10,11,14</sup>

### Laboratoriomääritykset

Tärkeimmät laboratoriotutkimukset ovat maksaentsyymien ALAT:n (alaniiniaminotransferaasi) ja AFOS:n (alkalinen fosfataasi) analyysi sekä maksan toimintaa kuvaavat määritykset: sappihapot, bilirubiini ja albumiini.<sup>6-8,12</sup> ALAT on maksasoluspesifinen sytoplasman entsyymi, joka vapautuu soluvaurioiden myötä.<sup>7,8</sup> ALAT:n lisääntyminen on suhteessa maksavaurion laajuuteen. Pitoisuus nousee usein 5–18-kertaiseksi viitearvoon nähden.<sup>5,7,30</sup> AFOS on indusoitu entsyymi, joka vapautuu verenkiertoon maksansisäisen tai -ulkaisen sappistaasin seurauksena ja nousee reaktiivisesti lääkitysten tai muiden sairauksien takia.<sup>7,8</sup> Kroonisen hepatiitin alkuvaiheessa ALAT-pitoisuus lisääntyy yleensä ensimmäisenä. Suuri ALAT-arvo saattaa olla pitkään ainoa muutos esimerkiksi dobermannihepatiitin oireettomassa vaiheessa (kuva 1).<sup>12,13,30</sup> Loppuvaiheen kirroosissa ALAT-arvo voi kuitenkin vähentyä normaaliviitearvoihin.<sup>13,30</sup> AFOS:n lisääntyminen todetaan yleensä myöhemmin oireettomassa vaiheessa, eikä se yleensä laske sairauden loppuvaiheessa.<sup>12</sup>

Gammaglutamyltransferaasin (GGT) ja aspartaatti transaminaasin (ASAT) merkitys kroonisen hepatiitin diagnostiikassa erillisinä määrityksinä on vähäisempi, mutta niiden lisääntymistä voidaan pitää ALAT- ja AFOS-löydöksiä tukevana.<sup>2,6-8</sup>

Sappihapot erittyvät aterian jälkeen ohutsuoleen, josta ne enterohepaattisen kierron avulla palautuvat maksaan.<sup>6,31</sup> Sappihappojen pitoisuus lisääntyy yleensä kroonisessa hepatiitissa, sillä maksasolujen kyky sitoa sappihappoja portaverestä on heikentynyt.<sup>5,6</sup> Lievä sappihappopitoisuuden lisäys havaitaan yleensä jo kroonisen hepatiitin oireettomassa vaiheessa.<sup>6,15,31,32</sup> Sappihappojen pitoisuus pysyy yleensä suurena kroonisen hepatiitin loppuvaiheessa ja kirroosissa.<sup>6</sup> Sappihappopitoisuus lisääntyy tyypillisesti myös maksan verenkiertohäiriöissä (mikro- tai makrovaskulaariset shuntit).<sup>6</sup> Reaktiivisissa hepatopatioissa sappihappojen pitoisuus on yleensä normaali.<sup>6,31</sup> Sappihappoarvoja määritettäessä suositellaan aina otettavaksi sekä paastonäyte että 2 tuntia ruokailusta otettu näyte.<sup>2,6</sup>

Kroonisen hepatiitin edetessä bilirubiinin imeytyminen, konjugaatio ja erittyminen häiriintyvät.<sup>6,33</sup> Kroonisen hepatiitin oireettomassa vaiheessa bilirubiiniarvo on normaali.<sup>6,33</sup> Sairauden seurannassa bilirubiiniarvojen kohoaminen on merkki sairauden etenemisestä (kuva 1).<sup>33</sup> Potilaassa lisääntynyt seerumin bilirubiini saattaa näkyä ikteruksena.<sup>5,10,27,33</sup> Erotuksena tulee huomioida prehepaattinen ikterus, jossa bilirubiinin voimakkaasti lisääntynyt tuotanto ylittää maksan erityskapasiteetin (esimerkkinä autoimuunihemolyttinen anemia).<sup>6,33</sup> Posthepaattinen ikterus taas syntyy sappitiehyiden tukoksen takia.<sup>33</sup> Bilirubiinin erittyessä virtsaan virtsan väri muuttuu vahvan oranssiksi.<sup>27</sup> Virtsan liuskatestin positiivinen bilirubiinitulos ei välttämättä viittaa maksasairauteen, sillä myös terveillä koirilla voidaan havaita pieniä määriä bilirubiinia.<sup>6</sup>

Albumiinia tuotetaan ainoastaan maksassa. Vasta pitkälle edenneessä kroonisessa hepatiitissa, noin 80 %:n maksasoluhon jälkeen havaitaan hypoalbuminemia.<sup>6</sup> Hypoalbuminemian erotusdiagnoosina ovat albumiinin menetys suolisto- tai munuaissairauden vuoksi.<sup>6</sup> Kun albumiinipitoisuus laskee, onkoottinen paine muuttuu ja pahentaa portaali hypertensiosta johtuvaa askitestaipumusta.<sup>8,15</sup>

Maksassa tuotetaan ja aktivoidaan lähes kaikki hyytymistekijät, mutta mak-

san kyky muodostaa hyytymistekijöitä häiriintyy vasta pitkälle edenneessä vajaatoiminnassa.<sup>2,8</sup> K-vitamiinin imeytyminen suolistosta saattaa vähentyä sapenkierron häiriintymisen takia ja silloin K-vitamiinista riippuvaiset hyytymistekijät vähenevät.<sup>2,8</sup> Hyytymistekijöitä arvioidaan määrittämällä protrombiiniaika (PT) sekä aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT).<sup>2,6</sup> Maksasairauteen saattaa liittyä verihituleiden vähäisyys.<sup>2,6</sup> Verihituleiden toimintakykyä ja fibrinitulpan muodostumista voidaan selvittää niin sanotussa buccal mucosal bleeding time (BMBT) -tutkimuksessa. BMBT-testissä tehdään huulen sisäpinnalle erikoislansetilla lase-raatiohaava ja mitataan vuotoaika. Yli 6 minuutin aikaa pidetään epänormaalina.<sup>6</sup> Spontaanit verenvuodot ovat kroonisessa hepatiitissa harvinaisia.<sup>31</sup>

### Diagnostinen kuvantaminen

Röntgenkuvas ei ole diagnostinen kroonisessa hepatiitissa.<sup>34</sup> Ultraäänitutkimuksella on merkitystä eri maksasairauksien erottelussa ja mahdollisen sappistaasin toteamisessa.<sup>35</sup> Kroonisen hepatiitin alkuvaiheessa maksassa ei välttämättä todeta ultraäänellä normaalista poikkeavaa.<sup>35</sup> Kudostuhon edetessä maksa pienenee ja kudokset muuttuvat heterogeenisiksi ja paikoitellen nodulaarisiksi.<sup>34</sup> Sidekudostumisen myötä maksa tulee voimakaskaisemmaksi.<sup>34</sup> Kroonisen hepatiitin edetessä saattaa esiintyä askitesta.<sup>34,35</sup>

### Maksabiopsia

Maksabiopsia on indikoitu, kun potilaalla on toistuvasti yli kolminkertaisiksi kohonneet maksaentsyymiarvot, muut syyt maksa-arvojen kohoamiseen on suljettu pois, maksalle haitalliset lääkitykset on keskeytetty, maksan tukihoidolla ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai kyseessä on krooniselle hepatiitille altis rotu.<sup>4,11</sup> Kontraindikaatioina maksabiopsialle on voimakas askites, pitkittyneet hyytymisajat ja potilaan heikko yleiskunto.<sup>6</sup> Näytteenotomenetelmä valitaan hyöty-haitta-arvion perusteella.<sup>6</sup>

Ohutneulabiopsia eli aspiraatinäyte on turvallinen ja nopea tutkimusmenetelmä, mutta kroonisessa hepatiitissa sen diagnostinen arvo on huono.<sup>36,37</sup> Ohutneulanäytteellä maksan arkkitehtuuria ei saada riittävästi esille ja tulehdusaktiivisuuden ja kuparimäärän arviointi on mahdotonta.<sup>37</sup> Ultraääniohjatut paksuneulanäytteet ovat ohutneulanäytteitä edustavampia, mikäli



ne otetaan tarpeeksi paksulla, vähintään 14 G:n neulalla ja näytemäärä on riittävä (3–5 näytettä).<sup>6,23,36</sup> Ultraääniohjauksessa paksuneulalla voidaan saada näyte maksansisäisestä muutoksesta paremmin kuin laparoskopialla.<sup>8</sup> Laparaskopia (täyhystysleikkaus) tai laparotomia (vatsaontelon avausleikkaus) mahdollistavat maksan makroskooppisen arvioinnin ja edustavien, riittävän suurien kudospalojen otton sekä biopsian jälkeisen mahdollisen verenvuodon tyrehdyttämisen.<sup>6,38</sup> Näytepaloja tulee ottaa maksan eri kohdista 3–5. Laparaskopiassa käytetään yleensä 5 mm:n biopsiakuppia. Laparotomiassa näyte otetaan ligatoimalla tai käyttämällä punch-biopsiamenetelmää.<sup>6,31,38</sup> Ennen koepalojen ottoa tulee aina määrittää hyytymistekijöistä vähintään PT ja aPTT. Lisäksi suositellaan verihiutaleiden määrän ja BMBT:n määrittystä.<sup>2,6,38</sup> Kaikille potilaille suositellaan hyytymistuloksista riippumatta K-vitamiini-injektiota nahan alle vuorokautta ennen koepalan ottoa sekä koepalan otton yhteydessä.<sup>6,31,38</sup> Mikäli hyytymisajat ovat normaalia pidemmät, tulee varautua tuoreen plasman antoon mahdollisessa vuototilanteessa.<sup>6,38</sup>

Kroonisen hepatiitin histologista diagnoosia tehtäessä arvioidaan maksan arkkitehtuuria, tulehdusaktiivisuutta, sidekudostumista ja kuparikertymää.<sup>1,21</sup> Kuparikertymisen toteamiseksi ja kuparimäärän arvioimiseksi erikoisvärjäys (rubeinihappo- tai rodaniinivärjäys), on aina välttämätön ja tulee pyytää erikseen patologistilanteesta.<sup>17,39</sup>

## HOITO

Kroonisen hepatiitin hoito suunnitellaan kliinisen kuvan, laboratoriolöydösten, ultraäänitutkimuksen ja koepalan tulosten perusteella.<sup>5,14</sup> Tavoitteena on diagnosoida sairaus mahdollisimman aikaisessa vaiheessa, jolloin suunnatulla hoidolla on vielä mahdollisuus hillitä tulehdusreaktiota, ehkäistä maksan sidekudostumista ja maksakirroosia, vähentää kuparin aiheuttamaa haittaa ja helpottaa vajaatoiminnan oireita.<sup>5,10,11,14</sup> Hoitosuosituksot perustuvat pääosin asiantuntijasuosituksiin, eikä vahvaan tieteelliseen näyttöön perustuvia hoitotutkimuksia koirilla ole paljon.<sup>2,10,14</sup> Hoito voidaan jakaa täsmähoitoon ja tukihoitoon. Täsmähoidon tulee perustua maksabiopsiassa todettuihin muutoksiin.<sup>10,14</sup> Tukihoitoa voidaan antaa

kaikille potilaille, joilla kliininen kuva ja diagnostiset löydökset viittaavat krooniseen hepatiittiin, vaikkei maksabiopsiatulosta olisi saatavilla. Taulukko 1 esittää tavallisimmat lääkeytykset annoksineen.

### Täsmähoito

Kroonisessa hepatiitissa pyritään ensisijaisesti hillitsemään maksaa tuhoavaa tulehdusreaktiota.<sup>4,40</sup> Anti-inflammatorisina lääkkeinä käytetään kortisonia, kortisoni-atsatiopriiniyhdistelmää tai siklosporiinia.<sup>4,31</sup> Koska tutkimusnäyttö koirilla on vähäistä, päätös lääkeytyksistä tulee aina harkita tapauskohtaisesti arvioiden lääkeytyksen hyödyt ja haitat.<sup>31,40,41</sup> Mikäli kliinisesti tai histologisen kuvan perusteella epäillään infektiivistä etiologiaa, anti-inflammatorista lääkeytystä ei tule antaa.<sup>14,40</sup> Prednisoloni on yleisimmin käytetty anti-inflammatorinen lääke. Se on tehokas etenkin, jos sidekudostuminen on lievää.<sup>40,41</sup> Kortisonista ei välttämättä ole hyötyä kirroosissa, eikä sitä yleensä suositella potilaille, joilla on askitesta tai hepaattinen enkefalopatia.<sup>40,42</sup> Kortisoni nostaa maksaentsyymi-arvoja, joten hoitovastetta voidaan arvioida vain kliinisesti sekä kontrollibiopsialla.<sup>2,10,31</sup> Jos kortisoni aiheuttaa koiralle voimakkaita haittavaikutuksia tai sillä ei saada riittävää hoitovastetta, voidaan hoitoon lisätä atsatiopriini.<sup>30,31</sup> Tällöin kortisoniannosta yleensä voidaan vähentää.<sup>31</sup> Vaihtoehtoksi kortisoni- ja atsatiopriinihoidolle on tullut siklosporiini, jonka käytöstä kroonisen hepatiitin hoidossa on alustavasti saatu lupaavia tuloksia.<sup>31</sup> Siklosporiinia käytettäessä hoitovastetta voidaan seurata maksaentsyymimäärityksillä.<sup>31</sup>

Maksan kuparikertymähoitoon vaikuttaa, onko koira oireeton vai oireellinen, maksabiopsialla arvioitu kuparikertymän voimakkuus ja se, onko kyseessä primaari- vai sekundaarikertymä.<sup>19,20,39</sup> Oireeton koira ja lievä kuparikertymä voidaan yleensä hoitaa vähäkuvarisella ruokavaliolla.<sup>20,21,39</sup> Tulehduksen tai sappistaasin aiheuttamaa sekundaarista lievää kuparikertymää voidaan yleensä vähentää perussyyn hoidolla sekä ruokavaliolla.<sup>20,39</sup> Maksasairauksien hoitoon on saatavilla vähäkuvarisia erikoisruokia, joihin on lisätty sinkkiä.<sup>5,17,19</sup> Erikoisruokiin suositellaan lisättäväksi hyvälaatuista valkuaista, kuten keitettyä kanaa, raejuustoa tai pakasteseitiä, koska ne ovat muuten liian proteiiniköyhiä.<sup>19</sup>

Mikäli histologisesti todetaan kohta-

lainen tai voimakas kuparikertymä, on syytä aloittaa niukkakuparisen ruokavalion ohella kuparin lääkinnällinen sitominen eli kelatointi.<sup>20,23</sup> Kelatointihoitoa ei tule koskaan aloittaa ilman histologista varmistusta kuparikertymästä.<sup>20,21</sup> D-penisillamiini on ensisijaislääke kuparikertymän hoitoon ihmisillä ja koirilla.<sup>20,21</sup> Se sitoo kuparin itseensä stabiiliksi vesiliukoiseksi yhdisteeksi, joka poistuu virtsassa.<sup>20,23</sup> Sillä on myös antifibroottinen, anti-inflammatorinen ja immunomodulatiivinen vaikutus.<sup>20</sup> D-penisillamiini vaikuttaa hitaasti. Vaste näkyy vasta kuukausien käytön jälkeen.<sup>20,23</sup> Lääkeytyksen keston vaikuttaa kuparikertymän voimakkuus. Yleensä hoito kestää vähintään 4–6 kuukauden ajan.<sup>19,20,23</sup> Bedlingtoninterriereiden lääkeytystä saatetaan jatkaa vuosia tai jopa loppuelämän ajan suurten kuparimäärien vuoksi.<sup>20,21</sup> Hoitovaste kontrolloidaan maksaentsyymeillä sekä kontrollimaksabiopsialla.<sup>20,23</sup> D-penisillamiinia annetaan, kunnes maksaentsyymiarvot ovat normaalit.<sup>20,23</sup> Lääkeytyks tulee lopettaa vähitellen annosta laskien.<sup>20</sup> D-penisillamiini on Suomessa erikoislupa-valmiste (Metalcapase, Tamro). Trientinea (2,2,2-tetramiini tetrahydrokloridi) käytetään vaihtoehtoisena kuparia kelatoivana valmisteena.<sup>20,43</sup> Trientine lisää kuparin erittämistä virtsaan.<sup>43</sup> Trientinellä on vähemmän mahasuolikanavan sivuoireita kuin d-penisillamiinilla, mutta sitä on tutkittu koirilla vähän.<sup>20,43,44</sup>

Sinkki estää kuparin imeytymistä suolistosta portavereen ja lisää kuparin poistumista ulosteisiin.<sup>20,23,39</sup> Sinkkilisää voidaan käyttää kelatoinnin sijaan, mikäli kuparikertymä on vähäistä tai kyseessä on sekundaarinen kuparikertymä.<sup>39</sup> Sinkin vaikutus alkaa hitaasti, ja teho näkyy vasta kuukausien päästä.<sup>20,39</sup> D-penisillamiini sitoo itseensä kuparin lisäksi sinkkiä. Lääkkeet heikentävät näin toistensa kuparia vähentävää vaikutusta, eikä erillistä sinkkilisää suositella yhtä aikaa kelatointilääkeytyksen kanssa.<sup>20,23</sup> Vähäkuvaristen erikoisruokien sinkkimäärä ei olennaisesti häiritse d-penisillamiinin vaikutusta.<sup>20,39</sup>

### Tukihoito

Tukihoitoja voidaan käyttää epäiltäessä kroonista hepatiittia ennen histologisen diagnoosin varmistumista tai jos maksa-biopsiaa ei ole saatavissa omistajan päätöksen tai koiran huonon yleiskunnon takia. Niitä voidaan käyttää myös täsmähoidon tukena.<sup>10,14</sup>

Kroonisessa hepatiitissa, jollei epäillä kuparikertymätaustaa, ruokana suositellaan suolistosairauksien hoitoon suunniteltuja valmisruokia, joissa on hyvälaatuista ja hyvin sulavia valkuaisaineita.<sup>2,10,13</sup> Maksasairauksien hoitoon tarkoitettua vähäkuparista erikoisruokaa proteiinili-sällä voidaan myös antaa, vaikkei kuparikertymää ole todettu. Proteiinipitoisuutta on tarve rajoittaa vain hepaattisessa enkefalopatiassa.<sup>10,13</sup>

Kroonisen hepatiitin tukihoidona käytetään antifibroottisia, anti-inflammatorisia ja antioksidatiivisia aineita, kuten ursodeoksikoli-happoa, SAMEa (S-adenosylimetioniinia), silimariinia, E-vitamiinia (alfatokoferolia) sekä sinkkiä.<sup>6,10,45,46</sup> Ursodeoksikoli-happo on syntetttinen sappihappo, jonka pääasiallinen vaikutus on sapenvirtauksen edistäminen sappihappokoostumusta muuttamalla. Näin maksasoluille toksisten aineiden poistuminen tehostuu.<sup>2,45</sup> Ursodeoksikoli-happo on yleisesti käytetty monissa maksasairauksissa ja kroonisessa hepatiitissa, mutta tutkimusnäyttö tehosta koirilla on vähäinen.<sup>10,45,46</sup> Ursodeoksikoli-hapon käytön kontraindikaationa on sappitukos, joten maksan ja sappirakon ultraäänitutkimus tulee tehdä ennen lääkityksen aloittamista.<sup>10,47</sup> Kroonisessa hepatiitissa oksidatiivinen stressi ja antioksidanttien puute altistavat vapaiden radikaalien synnille, mikä puolestaan lisää maksasoluvauriota.<sup>45</sup> Antioksidantit sitovat ja tuhoavat vapaita radikaaleja ja vähentävät niiden myrkyllisyyttä.<sup>45</sup> SAME on maksan valmistama yhdiste, jolla on todettu maksasoluja suojaava ja uudistava vaikutus.<sup>46,48</sup> Silimariini (vaikuttava aine maarianohdakeuutteen flavonoidiryhmä silibiniini) suojaa maksaa lisäämällä sapen virtausta, estämällä kollageenituotantoa maksassa, tuhoamalla vapaita radikaaleja sekä parantamalla maksan regeneraatiokykyä.<sup>45,46</sup> E-vitamiini (alfatokoferoli) toimii solukalvoon sitoutuneena suojaten maksasoluja oksidatiiviselta vauriolta. Sen hyödyistä on näyttöä etenkin kuparikertymähepatiitissa.<sup>14,45,46</sup> Edellä kuvatuilla tukihoidoilla on todettu olevan myös positiivinen yhteisvaikutus, jota hyödynnetään markkinoilla olevissa maksatukivalmisteissa.<sup>6,48</sup>

### Maksan vajaatoimintaoireiden hoito

Askiteksen ensisijaislääke on spironolaktoni.<sup>15,42</sup> Spironolaktoni on aldosteroni-antagonisti, joka lisää natriumin erity-

tä ja kaliumin retentiota tehostaen siten nesteenpoistoa.<sup>2,10,42</sup> Spironolaktoni alkaa toimia viiveellä, joten joissakin tapauksissa yhteiskäyttö furosemidin kanssa on suositeltavaa.<sup>2,10,42</sup> Furosemidin käyttö yksinään ei ole kuitenkaan suositeltava, sillä se voi johtaa hypokalemiaan. Hypokalemia puolestaan lisää hepaattisen enkefalopatian riskiä.<sup>10</sup> Askiteksen vähentämistä parasenteilla voidaan harkita tapauskohtaisesti.<sup>42</sup>

Mahasuolikanavan haavautumat ovat tavallinen komplikaatio.<sup>2,10,14</sup> Ennaltaehkäisyä ja mahaoireiden hoitona käytetään famotidiinia, omepratsolia sekä sukralfaattia.<sup>2,10</sup> Kroonisessa hepatiitissa antibioottihoidolle ei katsota olevan rutiinisti tarvetta.<sup>14</sup> Antibiootin käyttö on indikoitu, jos kliinisen kuvan perusteella epäillään infektiota tai jos biopsiassa todetaan infektiin viittaavia muutoksia ja maksan bakteeriviljely on positiivinen.<sup>10,14</sup> Hepaattinen enkefalopatia on kroonisen hepatiitin harvinainen komplikaatio. Enkefalopatiapotilailla ruokavalio- ja laktuloosihoidon ohella voidaan käyttää antibiootteja (amokisilliini tai metronidatsoli) vähentämään suolistobakteerien toksien vaikutusta maksaan.<sup>2,10,14</sup>

### ENNUSTE JA POHDINTA

Kroonisen hepatiitin ennusteeseen vaikuttaa oleellisesti oireiden ja maksamuutosten vakavuusaste.<sup>5,10,32</sup> Oireettomassa vaiheessa aloitettu potilaan seuranta ja hoidon räätälöinti sairauden vaiheen ja muutosten mukaisesti on ensisijaisen tärkeää.<sup>4,10,32</sup> Epäiltäessä kroonista hepatiittia voidaan jatkotutkimuksissa ja hoitoa suunniteltaessa käyttää tukena kuvan 2 vuokaaviota.

Kroonisen hepatiitin diagnoosi ja hoitosuosituksukset perustuvat maksan histologiseen tutkimukseen. Suosittelemme myös maksabiopsian ottoa sairauden aikaisessa vaiheessa.<sup>1,6,32</sup> Lääkitys voidaan siten suunnitella yksilöllisesti tulehdusmuutosten aktiivisuuden, sidekudostumisen asteen ja mahdollisen kuparikertymän ja sen voimakkuuden mukaisesti.<sup>2,10,19</sup> Etenkin oireettomalla koiralla tulee aina arvioida valittavan hoidon hyöty-riskisuhde. Lievässä kroonisessa hepatiitissa saattaa oireettomalle potilaalle riittää tukihoido.<sup>10,17,19</sup> Meillä on positiivisia kokemuksia ursodeoksikoli-happolääkityksen toimivuudesta koiran kroonisen hepatiitin pitkäaikaisessa tukihoidossa, erityisesti lievässä oireettomissa tapauksissa. Myös

ihmisten autoimmuunihepatiitista tehdyt tutkimustulokset puoltavat ursodeoksikoli-hapon käyttöä kroonisessa hepatiitissa.<sup>49,50</sup> Oireeton kroonista hepatiittia sairastava koira tulee tutkia säännöllisesti 2–3 kertaa vuodessa. Bilirubiinipitoisuuden kasvaminen on selvästi ennustetta heikentävä tekijä, ja oireettoman koiran kohdalla bilirubiiniarvojen kohoaminen antaa aiheutta hoidon tehostamiseen.<sup>18,33</sup> Täsmahoitoon anti-inflammatorisella lääkityksellä tai kuparikelatoijilla oireettomalla koiralla lähdetään, jos muutokset maksabiopsiassa ovat hyvin vakavat ja kyseessä on riskirotu.<sup>2,22,40</sup>

Käytännössä maksabiopsian otto ei aina ole mahdollista, jollei omistaja ole siihen halukas tai koiran huonon yleiskunnon vuoksi riskit biopsianotossa arvioidaan suuriksi.<sup>6</sup> Tällöin potilasta voidaan hoitaa tukihoidoilla sekä tarvittaessa maksan vajaatoimintaoireita vähentämällä. Anti-inflammatorisen lääkityksen aloittaminen ilman biopsiaa ei ole suositeltavaa. Anti-inflammatorista lääkitystä voidaan kuitenkin tapauskohtaisesti harkita, jos muilla tutkimuksilla on suljettu pois muut maksasairaudet sekä infektiiviset sairaudet eikä varsinaisia kontraindikaatioita todeta (askites tai hepaattinen enkefalopatia). Emme kuitenkaan suosittele anti-inflammatorisen lääkityksen aloittamista ilman biopsiaa oireettomalle koiralle. Huomionarvoista on, että kuparinkelatoimintahoitoa (d-penisillamiini) ei tule koskaan aloittaa ilman täsmällistä histologista diagnoosia. Epäiltyä kuparikertymää voidaan tällöin hoitaa ainoastaan vähäkuparisella ruokavaliolla ja sinkkilisillä.<sup>10,20</sup>

Valitettavan usein krooninen hepatiitti löydetään niin myöhään, että ennuste on varauksellinen. Ennuste oireellisessä vaiheessa on tietyillä roduilla myös selkeästi huonompi.<sup>10,32</sup> Englanninspringerspanieleillä hyvin aggressiivisesti etenevän taudin elinennuste on keskimäärin 189 päivää,<sup>27</sup> vähäoireisilla labradorinnoutajilla jopa 2645 päivää.<sup>15</sup> Ennustetta huonontavia löydöksiä ovat anoreksia, ikterus, askites, hepaattinen enkefalopatia, polydipsia ja polyuria ja laboratoriolöydöksistä lisääntynyt bilirubiinipitoisuus, hypoalbuminemia, hypoglykemia, pidentyneet hyytymisaajat ja trombositopenia.<sup>15,41,51</sup> ALAT- ja AFOS-entsyymien voimakaskaan nousu ei sen sijaan korreloi suoraan huonon ennusteen kanssa maksan hyvästä regeneraatiokyvystä johtuen.<sup>8</sup> Maksakirroosiin edennyt hepatiitti on yleensä ennusteeltaan heikko,



mutta toisaalta labradoreilla on osoitettu, että myös kirroosipotilasta voidaan tuloksellisesti hoitaa.<sup>2,15,32</sup>

Kroonisesta hepatiitista ei varsinaisesti parannuta, mutta elinaikaa ja elämänlaatua on mahdollista pidentää ja parantaa oikein suunnatulla hoidolla.<sup>4</sup>

## LÄHDEKIRJALLISUUS

1. WSAVA Liver Standardization Group. Kirjassa: Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases. 1. painos. Saunders Elsevier, Philadelphia; 2006.
2. Favier RP. Idiopathic hepatitis and cirrhosis in dogs. J Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2009;39:481-8.
3. Watson PJ, Roulois AJA, Scase TJ, Irvine R, Herrtage ME. Prevalence of hepatic lesions at post-mortem examination in dogs and association with pancreatitis. J Small Anim Pract. 2010;51:566-72.
4. Willard MD. Chronic hepatitis in dogs- Diagnosis and treatment. Konferenssiesitysten kokoelmassa: WSAVA World Congress Korea, 2011 (<http://www.wsava.org/education/wsava-congress-abstracts>)
5. Sterczer A, Gaal T, Perge E, Rothuizen J. Chronic hepatitis in the dog - A review. Vet. Quart. 2001;23:148-52.
6. Webster CRL, Cooper JC. Diagnostic approach to hepatobiliary disease. Kirjassa: Bonagura JD, Twedt DC, toim. Kirk's current veterinary therapy XV. Elsevier, Philadelphia; 2014:569-75.
7. Center SA. Interpretation of liver enzymes. Vet. Clin. Small Anim. 2007;37:297-333
8. Webster CRL. History, clinical signs, and physical findings in hepatobiliary disease. Kirjassa: Ettinger SJ, Feldman EC, toim. Textbook of veterinary internal medicine. 7. painos. Elsevier, Philadelphia; 2010:1612-26.
9. Twedt DC, Diehl KJ, Lappin MR, Getzy DM. Association of hepatic necrosis with trimethoprim sulfonamide administration in 4 dogs. J Vet Intern Med. 1997;11:20-3.
10. Honeckman A. Current concepts in the treatment of canine chronic hepatitis. Clin Tech Small Anim Pract. 2003;18:239-44.
11. Bexfield NH, Buxton RJ, Viece TJ, Day MJ, Bailey SM, Haugland SP ym. Breed, age and gender distribution of dogs with chronic hepatitis in the United Kingdom. Vet J. 2012;193:124-8.
12. Speeti M, Eriksson J, Saari S, Westermarck E. Lesions of subclinical Doberman hepatitis. Vet Path. 1998;35:361-9.
13. Speeti M. Doberman hepatitis: comparison of subclinical and clinical stages and evaluation of etiopathogenesis of the disease [väitöskirja]. Helsinki: Helsingin Yliopisto; 2004
14. Watson PJ. Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of the aetiology, progression and treatment. Vet J. 2004;167:228-41.
15. Shih JL, Keating JH, Freeman LM, Webster CRL. Chronic hepatitis in Labrador retrievers: Clinical presentation and prognostic factors. J Vet Intern Med. 2007;21:33-9.
16. Chouinard L, Martineau D, Forget C, Girard C. Use of polymerase chain reaction and immunohistochemistry for detection of canine adenovirus type 1 in formalin-fixed, paraffin-embedded liver of dogs with chronic hepatitis or cirrhosis. J Vet Diagn Invest. 1998;10:320-405.
17. Johnston AN, Center SA, McDonough SP, Walkshlag JJ, Warmer KL. Hepatic copper concentrations in Labrador Retrievers with and without chronic hepatitis: 72 cases (1980-2010). J Am Vet Med Assoc. 2013;242:372-80.
18. Speeti M, Ihantola M, Westermarck E. Subclinical versus clinical hepatitis in the Doberman: evaluation of changes in blood parameters. J Small Anim Pract. 1996;37:465-70.
19. Fieten H, Biourge VC, Watson AL, Leegwater PAJ, van den Ingh TSGAM, Rothuizen J. Dietary management of Labrador retrievers with subclinical hepatic copper accumulation. J Vet Intern Med. 2015;29:822-7.
20. Bradley A, Twedt DC. Copper chelator therapy. Kirjassa: Bonagura JD, Twedt DC, toim. Kirk's current veterinary therapy XV. Elsevier, Philadelphia; 2014:588-91.
21. Fieten H, Penning LC, Leegwater PAJ, Rothuizen J. New canine models of copper toxicosis: Diagnosis, treatment, and genetics. Ann New York Acad Sci. 2014;1314:42-8.
22. Hoffman G, Van Den Ingh TSGAM, Bode P, Rothuizen J. Copper-associated chronic hepatitis in Labrador Retrievers. J Vet Intern Med. 2006;20:856-61.
23. Fieten H, Dirksen K, van den Ingh TSGAM, Winter E, Watson A, Leegwater PAJ ym. D-penicillamine treatment of copper-associated hepatitis in Labrador Retrievers. Vet J. 2013;196:522-7.
24. Haywood S, Rutgers HC, Christian MK. Hepatitis and copper accumulation in Skye Terriers. Vet Path. 1998;25:408-14.
25. Dyggve H, Meri S, Spillmann T, Lohi H, Kennedy LJ, Speeti M. Evaluation of DLA promoters in Doberman hepatitis. Tissue Antig. 2011;78:446-50.
26. Mandigers PJJ, van den Ingh TSGAM, Bode P, Tesko E, Rothuizen J. Association between liver copper concentration and subclinical hepatitis in the Doberman pinscher. J Vet Intern Med. 2004;18:647-50.
27. Bexfield NH, Andres-Abdo C, Scase TJ, Constantino-Casas F, Watson PJ. Chronic hepatitis in the English Springer Spaniel: clinical presentation, histological description and outcome. Vet Rec. 2011;169:415-9.
28. Bexfield NH, Watson PJ, Aguirre-Hernandez J, Sargan DR, Tiley L, Heeney JL ym. DLA Class II alleles and haplotypes are associated with risk for and protection from chronic hepatitis in the English Springer Spaniel. PLoS ONE 2012;7:8.
29. Sevelius E, Andersson M, Jönsson L. Hepatic accumulation of alpha-1 antitrypsin in chronic liver disease in the dog. J Comp Pathol. 1994;111:401-12.
30. Willard MD. Inflammatory canine hepatic disease. Kirjassa: Ettinger SJ, Feldman EC, toim. Textbook of veterinary internal medicine. 7. painos. Elsevier, Philadelphia; 2010:1637-42.
31. Twedt DC. Clinical approach to abnormal liver enzymes and common liver diseases in the dog. Konferenssiesitysten kokoelmassa: Wojtacka J, Wojtacki M toim. From practice to practice. Vet4vet. Puola 2014:38-65.
32. Poldervaart JH, Favier RP, Penning LC, van den Ingh TSGAM, Rothuizen J. Primary hepatitis in dogs: A retrospective review (2002-2006). J Vet Intern Med. 2009;23:72-80.
33. Gómez Selgas A, Bexfield N, Scase TJ, Holmes MA, Watson PJ. Total serum bilirubin as a negative prognostic factor in idiopathic canine chronic hepatitis. J Vet Diagn Invest. 2014;26:246-51.
34. Kumar V, Kumar A, Varshney AC, Tyagi SP, Kanwar MS, Sharma SK. Diagnostic imaging of canine hepatobiliary affections: A review. Vet Med Int. 2012;2012:672107.
35. Kealy JK, McAllister H, Graham JP. Kirjassa: Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat. 5. painos. Saunders, St. Louis; 2005:38-50.
36. Bahr KL, Sharkey LC, Murakami T, Feeney DA. Accuracy of US-guided FNA of focal liver lesions in dogs: 140 cases (2005-2008). J Am Anim Hosp Assoc. 2013;49:190-6.
37. Roth L. Comparison of liver cytology and biopsy diagnoses in dogs and cats: 56 cases. Vet Clin Path. 2001;1:35-8.
38. Case JB. Open and laparoscopic liver biopsy. Clinician's Brief 2014. <http://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/attachments/Open%20%26%20Laparoscopic%20Liver%20Biopsy.pdf>.
39. Fieten H, Hooijer-Nouwens BD, Biourge VC, Leegwater PAJ, Watson AL, van den Ingh TSGAM ym. Association of dietary copper and zinc levels with hepatic copper and zinc concentration in Labrador Retrievers. J Vet Intern Med. 2012;26:1274-80.
40. Favier RP, Poldervaart JH, van der Ingh TSGAM, Penning LC, Rothuizen J. A retrospective study of oral prednisolone treatment in canine chronic hepatitis. Vet Quart. 2013;33:113-20.

## KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Anna-Clara Blomqvist, ELL,  
Evidensia Kamppi, Hietaniemenkatu 7,  
00100 Helsinki  
[acblomqvist@hotmail.com](mailto:acblomqvist@hotmail.com)  
Kirjallisuuskatsaus on osa kirjoittajan  
erikoistumisopintoja.  
Speeti, Mairi, ELT  
Herttoniemen Eläinlääkäriasema  
Wiberg, Maria, ELT, pieneläinsisätauti-  
opin dosentti  
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen  
osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta,  
Helsingin yliopisto